

**Die Beeinflussung
der Serum-Immunglobulin-Konzentrationen
genuin dysgammaglobulinämischer Hühner durch
Freundsches komplettes Adjuvans**

Hermann Starker

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Physiologie, Physiologische Chemie
und Ernährungsphysiologie im Fachbereich Tiermedizin
der Universität München

Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Angefertigt unter Leitung von PD. Dr. U. Lösch

Die Beeinflussung der Serum-Immunglobulin-Konzentrationen
genuin dysgammaglobulinämischer Hühner durch
Freundsches komplettes Adjuvans

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Hermann Starker
aus
Röfingen

München 1978

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Tiermedizin der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. H. Kräußlich
Referent: Priv.-Doz. Dr. U. Lösch
Korreferent: Prof. Dr. H.G. Buschmann

Tag der Promotion: 28. Juli 1978



Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung und Literatur</u>	1
2. <u>Material und Methoden</u>	3
2.1. Tiermaterial	3
2.2. Methoden	4
2.2.1. Sensibilisierung	4
2.2.2. Antiseren	4
2.2.3. Immunelektrophorese	4
2.2.4. Einfache radiale Immundiffusion	5
2.2.5. Standard	5
2.2.6. Statistische Methoden	6
2.2.7. Versuchsablauf	6
3. <u>Ergebnisse</u>	8
3.1. Immunologisch intakte, nicht B-typisierte Kontrolltiere	8
3.1.1. IgG	8
3.1.2. IgM	8
3.2. Permanent dysgammaglobulinämische Tiere	9
3.2.1. IgG	9
3.2.2. IgM	10
3.3. Normogammaglobulinämische Tiere	11
3.3.1. IgG	11
3.3.2. IgM	11

	Seite
3.4. Transitorisch dysgammaglobulinämische Tiere	12
3.4.1. IgG	12
3.4.2. IgM	13
3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse	13
4. <u>Diskussion</u>	19
4.1. Besprechung der Methoden	19
4.2. Besprechung der Ergebnisse	20
5. <u>Zusammenfassung</u>	27
6. <u>Summary</u>	28
7. <u>Anhang: Tabellen</u>	29
8. <u>Literaturverzeichnis</u>	40

1. Einleitung und Literatur:

Die Verabreichung von Freundschem kompletten Adjuvans bewirkt beim Haushuhn eine immense Erhöhung der Serum-Immunglobulin-G(IgG)-Konzentration (TAM, BENEDICT 1975) und unter bestimmten zusätzlichen Bedingungen auch eine Erhöhung der Serum-IgM-Konzentration (QUALTIERE, MEYERS 1976). Die seit 1965 im Hause gehaltenen genuin dysgammaglobulinämischen Hühner (BRÜGGEMANN u.a. 1967) sind in der permanent dysgammaglobulinämischen Form (siehe Tiermaterial) durch einen ausgeprägten IgG-Synthesemangel gekennzeichnet (HERLYN u.a. 1977).

Aus kürzlich durchgeführten Untersuchungen geht hervor, daß diese Tiere eine überschießende und persistierende Allergie vom verzögerten Typ (Tuberkulin-Reaktion) aufweisen (SCHEU 1978, SCHEU u.a. 1978). Ausgelöst wird die verzögerte Allergie bei der Sensibilisierung mit Freundschem kompletten Adjuvans (Freund's complete Adjuvans = FCA; Zusammensetzung: siehe Material und Methoden).

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob bzw. inwieweit auch bei diesen immunologisch defekten Tieren die Immunglobulin-Konzentrationen durch die FCA-Verabreichung beeinflußt werden und ob zwischen dem Verlauf der Tuberkulinreaktion und den zu bestimmenden Ig-Konzentrationen eine Beziehung besteht.

Im einzelnen war zu klären,

1. ob durch die Verabreichung von FCA die IgG-Synthese dysgammaglobulinämischer Hühner meßbar stimuliert werden kann,

2. ob in diesem Zusammenhang eine Beeinflussung des IgM-Spiegels möglich ist,
3. ob sich retrospektiv aussagen läßt, inwieweit FCA die transitorische Form der Dysgammaglobulinämie in Richtung zur Normogammaglobulinämie hin beeinflussen kann,
4. ob ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Verlauf der Immunglobulin(Ig)-Synthese und dem von SCHEU (1978) an den hier untersuchten Tieren festgestellten Verlauf des Grades der Tuberkulin-Reaktion besteht.

Mir wurde die Aufgabe gestellt, diese Fragen zu lösen.

2. Material und Methoden:

2.1. Tiermaterial:

Zur Untersuchung wurden Tiere des im Hause gehaltenen genuin dysgammaglobulinämischen Hühnerstammes (BRÜGGEMANN, MERKENSCHLAGER, FRIEDRICH, LÖSCH 1967, BRÜGGEMANN u.a. 1969, 1971; OBERDORFER, LÖSCH 1970; LÖSCH 1972; LÖSCH, HOFFMANN-FEZER 1973; HOFFMANN-FEZER u.a. 1975; HERLYN u.a. 1977; SCHEU 1978) herangezogen.

Im einzelnen handelt es sich um

1. permanent dysgammaglobulinämische Hühner des Genotyps $B^{12}B^{12}$ und der Phänogruppen B9 und B14
2. transitorisch dysgammaglobulinämische Hühner des Genotyps $B^{12}B^{12}$ und der Phänogruppen B9 und B14
3. normogammaglobulinämische Nachkommen des dysgammaglobulinämischen Ausgangsmaterials vom Genotyp $B^{12}B^{12}$ und der Phänogruppen B6 und B14
4. immunologisch intakte, nicht B-typisierte Kontrollhühner, die gleichartigen Ausgangslinien wie die dysgammaglobulinämischen Tiere entstammen (LÖSCH 1972) und mit den dysgammaglobulinämischen Tieren zusammen unter identischen Bedingungen aufgezogen werden.

In diesem Zusammenhang bedeutet:

Genotyp: homozygot bezüglich des B-Antigen-Systems

Phänotyp (= Phänogruppe): einheitliche, serologisch ermittelte Antigenformel der Blutgruppenfaktoren (SCHRÖCK 1978; FIEDLER, HALA u.a. 1978).

Alter: Alle Tiere waren zu Beginn der Untersuchungen
älter als sechs Monate.

2.2. Methoden:

2.2.1. Sensibilisierung:

Wie von SCHEU (1978) beschrieben, wurde 1 ml Freund's
complete Adjuvans (FCA, Difco), dem zusätzlich 10 mg
Mc. tuberculosis beigefügt worden waren, intramuskulär
an zwei verschiedenen Stellen in die Brustmuskulatur
injiziert.

2.2.2. Antiseren:

Anti-IgG wurde durch Immunisierung einer Ziege mit einer
Roh-IgG-Präparation vom Huhn (HERLYN u.a. 1977) und
nachfolgender Absättigung des Ziegenserums mit Seren
a- und dysgammaglobulinämischer Hühner gewonnen.
Anti-IgM wurde durch Immunisierung einer Ziege mit
dysgammaglobulinämischem Serum und nachfolgender Ab-
sättigung des Ziegenserums mit agammaglobulinämischem
und IgM-freiem Eintagsküken Serum gewonnen. Agammaglobulinämi-
sches Serum stammte von Tieren, die neonatal bursektomiert und
mit Cyclophosphamid behandelt worden waren (FIEDLER u.a. 1977).
Beide Antiseren wurden in der Immundiffusion auf Spezi-
fität geprüft; es verblieb ausschließlich eine Anti- γ -
bzw. Anti- μ -Aktivität.

2.2.3. Immunelektrophorese:

Die Immunelektrophorese wurde in der Modifikation nach
SCHEIDEGGER (1955) durchgeführt (siehe GRUBER 1968).

2.2.4. Einfache radiale Immundiffusion:

Die einfache radiale Immundiffusion (MANCINI u.a. 1965) wurde modifiziert nach GRUBER (1968) angewandt. Als Diffusionsmedium diente 1,5prozentige Agarose (Serva, Heidelberg). Dieses Diffusionsmedium enthielt für die IgG-Bestimmung 5% Anti-IgG, für die IgM-Bestimmung 20% Anti-IgM. Die Diffusionsbedingungen sind bei GRUBER (1968) ausführlich beschrieben.

2.2.5. Standard:

Eine Standardverdünnungsreihe einer hochgereinigten IgG-Präparation (BOHNER 1977) wurde, ausgehend von einer 0,5 prozentigen Proteinelösung, hergestellt. Für den IgM-Standard wurde Serum dysgammaglobulinä - mischer Hühner an Ultrogel ACA 3⁴ (LKB) getrennt. Der aufsteigende Ast des makroglobulären ersten Peaks enthielt nahezu reines IgM. Außerdem enthielt er mengenmäßig zu vernachlässigende Spuren eines β -Globulins. Diese IgM-Präparation wurde auf 0,5% Protein eingestellt und dann als Ausgangssubstanz für die Herstellung der IgM-Standardverdünnungsreihe herangezogen. Die Proteinbestimmung erfolgte nach der Biuret-Methode.

Auf jeden Diffusionsrahmen wurden je 10 Standardverdünnungsstufen aufgetragen. Pro Rahmen wurde eine eigene Standardkurve mittels linearer Regression der IgG- bzw. IgM-Standardverdünnungswerte erstellt. Die Ig-Konzentration der einzelnen Serumproben wurde, bezogen auf die jeweilige Regressionsgerade, ermittelt. Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen 0,97 und 0,99.

Die Grenze der Erfassbarkeit betrug 0,3 mg IgG bzw. 5 mg IgM/dl Serum.

Durch die hier erstmalig durchgeführte Trennung dysgammaglobulinämischen Serums an ACA 34 ist es möglich, die IgM-Konzentration in mg/dl anzugeben und nicht wie bisher in Prozent eines Standardpools (FIEDLER u.a. 1977).

2.2.6. Statistische Methoden:

Die statistische Auswertung (Student-t-Test) wurde nach SACHS (1976) durchgeführt.

Die Standardabweichung einer vielfach aufgetragenen Probe betrug beim IgG 7,5% und beim IgM 14%. Für diesen Zweck wurden auf einen Einzelrahmen für IgG bzw. IgM je 20 gleiche Einzelproben aufgetragen.

2.2.7. Versuchsablauf:

Von allen Tieren wurde vor und eine bis fünf Wochen nach Sensibilisierung Blut entnommen und Serum gewonnen, das bei -20°C aufbewahrt wurde. Bei sieben permanent dysgammaglobulinämischen Tieren konnte elf Wochen nach der Sensibilisierung eine weitere Probe gewonnen werden.

Da einige Tiere während des Versuchs starben und verschiedentlich Seren gelierten und somit für die Ig-Bestimmung ausfielen, konnten teilweise nicht alle Werte eines Tieres erfaßt werden.

Nach immunelektrophoretischen Voruntersuchungen zur groben Abschätzung der Ig-Konzentration wurde die

Serumprobe, die entsprechend in phosphatgepuffelter Kochsalzlösung (PBS)^{*)} verdünnt worden war, mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusion je doppelt untersucht. Da es bei den vorliegenden Untersuchungen vor allem auf das Verhältnis der Ig-Konzentration vor und nach Sensibilisierung ankam, wurde der Probensatz eines Tieres immer auf einem Diffusionsrahmen untersucht.

Verdünnungslösung (PBS) ^{*)} pH 7,2: NaCl	36,00
Na ₂ HPO ₄ 2H ₂ O	8,90
KH ₂ PO ₄	2,15
BSA	50,00
H ₂ O	ad 500,00

^{*)} PBS = phosphatgepufferte Kochsalzlösung

BSA = Bovines Serum Albumin

3. Ergebnisse:

3.1. Immunologisch intakte, nicht B-typisierte Kontrolltiere

3.1.1. IgG (siehe Tab.2 und Abb.1):

Bei einer Standardabweichung von 323 mg/dl oder 53% mit Extremwerten von 279 und 1445 mg/dl beträgt der Mittelwert vor der Sensibilisierung 605 mg/dl Serum. Dieser Wert steigt in der ersten Woche danach auf 775 mg/dl, erhöht sich in der zweiten Woche auf 957 mg/dl und erreicht in der dritten Woche sein Maximum von $1184 \text{ mg/dl} \pm 317 (= 26,8 \%; \text{Extremwerte: } 783 \text{ und } 1797 \text{ mg/dl})$. Das Maximum liegt 95 % über dem Wert vor der Sensibilisierung. Der Wert bleibt in der vierten Woche mit 1180 mg/dl fast konstant und fällt in der fünften Woche auf 1152 mg/dl.

Der Verlauf der IgG-Konzentration ist individuell verschieden. Von den 16 untersuchten Kontrolltieren erreicht ein Tier das Maximum in der ersten Woche, ein Tier in der zweiten, zwei in der dritten, vier in der vierten und fünf Tiere in der fünften Woche. Die geringste prozentuale Steigerung, nämlich 22 %, weist Tier Nr. 520 auf, die größte, nämlich 564 %, Tier Nr. 3397.

3.1.2. IgM (Tab.3 und Abb.2):

Bei einer Standardabweichung von 59 mg/dl oder 44 % mit Extremwerten von 70 und 290 mg/dl beträgt der Mittelwert vor der Sensibilisierung 135 mg/dl Serum. Dieser Wert steigt in der ersten Woche danach auf 155 mg/dl und erreicht in der zweiten Woche sein Maximum von $186 \text{ mg/dl} \pm 105 (= 56,5 \%; \text{Extremwerte: } 80 \text{ und } 350 \text{ mg/dl})$. Das Maximum liegt 38 % über dem Wert vor der Sensibilisierung. Die Werte erweisen

sich mit 180 mg/dl in der dritten Woche, 17 mg/dl in der vierten und 171 mg/dl in der fünften Woche als relativ konstant.

Der Verlauf der IgM-Konzentration ist individuell verschieden. Von den 16 untersuchten Kontrolltieren bleibt bei sechs Tieren die Kurve relativ konstant, zwei Tiere erreichen das Maximum in der ersten Woche, zwei in der zweiten, zwei in der dritten, zwei in der vierten und zwei Tiere in der fünften Woche. Die größte prozentuale Steigerung, nämlich 243%, hat Tier Nr. 3399 von 70 auf 240 mg/dl.

3.2. Permanent dysgammaglobulinämische Tiere

3.2.1. IgG (Tab.4.und Abb.1):

Bei einer Standardabweichung von 2,9 mg/dl oder 120 % mit Extremwerten von 0,3 und 12 mg/dl beträgt der Mittelwert vor der Sensibilisierung 2,4 mg IgG/dl Serum. Dieser Wert steigt in der ersten Woche auf 5,5 mg/dl, erhöht sich in der zweiten Woche auf 9,4 mg/dl und erreicht in der dritten Woche sein Maximum von 11,5 mg/dl $\pm$ 13,8 (= 120 %; Extremwerte: 0,3 und 51 mg/dl). Das Maximum liegt 379 % über dem Wert vor der Sensibilisierung. In der vierten Woche fällt der Mittelwert auf 7,9 mg/dl und in der fünften Woche auf 6,0 mg IgG/dl. Die Werte dieser Gruppe, die in der 11. Woche nach Sensibilisierung gemessen worden sind, betragen im Mittel 8,1 mg/dl (n = 7).

Der Verlauf der IgG-Konzentration ist individuell verschieden. Von den 18 untersuchten permanent dysgammaglobulinämischen Hühnern erreicht ein Tier das Maxi-

zum in der ersten Woche, vier Tiere in der zweiten, drei in der dritten, neun in der vierten und ein Tier in der fünften Woche. Die geringste Steigerung, nämlich 50 %, weist Tier Nr. 9938 (0,4 auf 0,6 mg/dl) auf. Die größte, nämlich von 0,6 auf 22,7 mg/dl, das heißt eine Steigerung um das 38fache, findet sich beim Tier Nr. 7707.

3.2.2. IgM (Tab.5 und Abb.2):

Bei einer Standardabweichung von 329 mg/dl oder 48 % mit Extremwerten von 268 und 1305 mg/dl beträgt der Mittelwert vor der Sensibilisierung 680 mg IgM/dl Serum. Dieser Wert steigt danach in der ersten Woche auf 749 mg/dl, in der zweiten Woche auf 998 mg/dl, in der dritten auf 1122 mg/dl, in der vierten auf 1377 mg/dl und erreicht in der fünften Woche sein Maximum von 1432 mg/dl $\pm$ 378 (= 26,4 %; Extremwerte: 850 und 2218 mg/dl). Die 11 Wochen nach Sensibilisierung gemessenen Werte dieser Gruppe betragen im Mittel 1193 mg/dl ($n = 5$). Der Verlauf der IgM-Konzentration ist individuell verschieden. Von den 18 untersuchten permanent dysgamma-globulinämischen Hühnern erreicht ein Tier das Maximum in der zweiten, zehn Tiere in der vierten und acht Tiere in der fünften Woche. Die geringste Steigerung, nämlich 28 %, weist Tier Nr. 9964 (von 1305 auf 1675 mg/dl) auf. Die größte, nämlich von 432 auf 2218 mg/dl, das heißt eine Steigerung um das 5fache, findet sich bei Tier Nr. 8824.

3.3. Normogammaglobulinämische Tiere

3.3.1. IgG (Tab.6 und Abb. 1) :

Bei einer Standardabweichung von 176,7 mg/dl oder 23,1 % mit Extremwerten von 562 und 1088 mg/dl beträgt der Mittelwert vor der Sensibilisierung 724 mg IgG/dl Serum. Dieser Wert steigt danach in der ersten Woche auf 878 mg/dl, in der zweiten auf 1253 mg/dl, bleibt in der dritten mit 1251 mg/dl fast konstant und erreicht in der vierten Woche sein Maximum von 1434 mg/dl $\pm$ 533 (= 40 %; Extremwerte: 965 und 2667 mg/dl). Das Maximum liegt 88% über dem Wert vor der Sensibilisierung. In der fünften Woche fällt der Mittelwert auf 1353 mg/dl.

Der Verlauf der IgG-Konzentration ist individuell verschieden. Von den 11 untersuchten normogammaglobulinämischen Tieren erreicht ein Tier das Maximum in der zweiten Woche, vier Tiere in der dritten, vier in der vierten und zwei Tiere in der fünften Woche. Die geringste Steigerung, nämlich 58 %, weist Tier Nr. 6676 auf, die größte, nämlich 122 %, Tier Nr. 9976.

3.3.2. IgM (Tab.7 und Abb.2):

Bei einer Standardabweichung von 86 mg/dl oder 48% mit Extremwerten von 100 und 399 mg/dl beträgt der Mittelwert vor der Sensibilisierung 179 mg IgM/dl Serum. Dieser Wert steigt in der ersten Woche auf 200 mg/dl und erreicht in der zweiten Woche sein Maximum von 271 mg/dl $\pm$ 134 (= 49,6%; Extremwerte: 89 und 533 mg/dl). Das Maximum liegt 51% über dem Wert vor der Sensibilisierung. Der Mittelwert fällt in der dritten Woche auf 250 mg/dl, steigt wieder auf 263 mg/dl in der vierten Woche und fällt erneut auf 254,7 mg/dl.

Der Verlauf der IgM-Konzentration ist individuell verschieden. Von den 11 untersuchten normogammaglobulinämischen Tieren erreicht ein Tier das Maximum in der ersten Woche, zwei Tiere in der zweiten, drei in der dritten, eins in der vierten und drei Tiere in der fünften Woche. Die geringste Steigerung, nämlich 18%, weist Tier Nr. 9995 auf (von 203 auf 240 mg/dl), die größte findet sich bei Tier Nr. 8874 um das 3,5fache (von 124 auf 434 mg/dl).

3.4. Transitorisch dysgammaglobulinämische Tiere

3.4.1. IgG (Tab.8 und Abb.1):

Bei einer Standardabweichung von 33 mg/dl oder 62% mit Extremwerten von 19 und 84 mg/dl beträgt der Mittelwert vor der Sensibilisierung 54 mg IgG/dl Serum. Dieser Wert steigt in der ersten Woche auf 175 mg/dl, erhöht sich in der zweiten Woche auf 255 mg/dl, steigt weiter in der dritten auf 410mg/dl und erreicht sein Maximum in der vierten Woche mit $461 \text{ mg/dl} \pm 223$ (=80%; Extremwerte: 122 und 438 mg/dl). In der fünften Woche fällt der Wert auf 280 mg/dl.

Der Verlauf der IgG-Konzentration ist individuell verschieden. Von den drei untersuchten transitorisch dysgammaglobulinämischen Tieren erreicht ein Tier den Maximalpunkt seiner IgG-Konzentration in der dritten und zwei Tiere in der vierten Woche. Die geringste Steigerung, nämlich um das Vierfache, weist Tier Nr. 9957 auf, die größte, nämlich um das 26fache, Tier Nr. 8866.

3.4.2. IgM (Tab.9 und Abb.2):

Bei einer Standardabweichung von 109 mg/dl oder 24% mit Extremwerten von 324 und 518 mg/dl beträgt der Mittelwert vor der Sensibilisierung 449 mg IgM/dl Serum.

Dieser Wert fällt in der ersten Woche nach der Sensibilisierung auf 405 mg/dl, steigt in der zweiten Woche auf 492 mg/dl und in der dritten auf 599 mg/dl. In der vierten Woche erhöht er sich auf 616 mg/dl und in der fünften Woche erreicht er sein Maximum mit 715 mg/dl $\pm$ 114 (= 16 %; Extremwerte: 590 und 812 mg/dl).

Der Verlauf der IgM-Konzentration ist individuell verschieden. Von den drei untersuchten Tieren erreicht ein Tier das Maximum in der vierten Woche und zwei Tiere in der fünften Woche. Die geringste Steigerung, nämlich 17%, weist Tier Nr. 695 auf, die größte, nämlich 121% oder um das 2,3fache, Tier Nr. 8866.

3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse:

Betrachtet man den Verlauf der Ig-Kurven zusammenfassend, so geht aus dem Verlauf der IgG-Kurven in Abb.1 hervor, daß nach der Sensibilisierung mit FCA bei den Kontroll- und normogammaglobulinämischen Hühnern ein kontinuierlicher Anstieg mit einer anschließenden Plateaubildung erfolgt. Das Plateau liegt nahezu um das Doppelte über dem Ausgangswert.

Die Kurve der permanent dysgammaglobulinämischen Tiere, die sich bei dem hier zum Vergleich geeigneten Maßstab fast nicht von der Nulllinie abhebt, zeigt, verglichen mit der Kontrollkurve, keinen Anstieg auf ein höheres Niveau.

Die IgG-Kurve der transitorisch dysgammaglobulinämischen Tiere steigt bis zur vierten Versuchswoche kontinuierlich an und fällt anschließend wieder ab. Alle Werte liegen deutlich im subnormalen Bereich.

Der Verlauf der IgM-Kurven in Abb.2 zeigt dagegen folgendes : Die Werte der Kontroll- und normogammaglobulinämischen Tiere bilden ein Plateau. Ausgangs- und Endwerte (5.Woche) liegen nahezu auf der gleichen Höhe. Bis zur Messung in der zweiten Versuchswoche besteht ein geringer, bei den normogammaglobulinämischen Tieren etwas ausgeprägter Anstieg. Die IgM-Werte der normogammaglobulinämischen Tiere liegen immer über denen der Kontrolltiere.

Die IgM-Kurve der permanent dysgammaglobulinämischen Tiere zeigt einen steilen Anstieg vom Ausgangswert an. Dieser Wert liegt um das 5fache über dem entsprechenden der Kontrollkurve. In der fünften Woche endet die Kurve 8,5 mal höher als die Kontrollkurve.

Die IgM-Kurve der transitorisch dysgammaglobulinämischen Tiere verläuft zwischen der der Kontrolltiere und der der permanent dysgammaglobulinämischen Tieren.

In Abb. 3 sind die Ig-Verlaufskurven der vier Versuchstiergruppen vergleichend dargestellt.

Aus Tab. 10 - 15 ist ersichtlich, zwischen welchen Verlaufskurven bzw. Meßpunkten signifikante Differenzen bestehen.

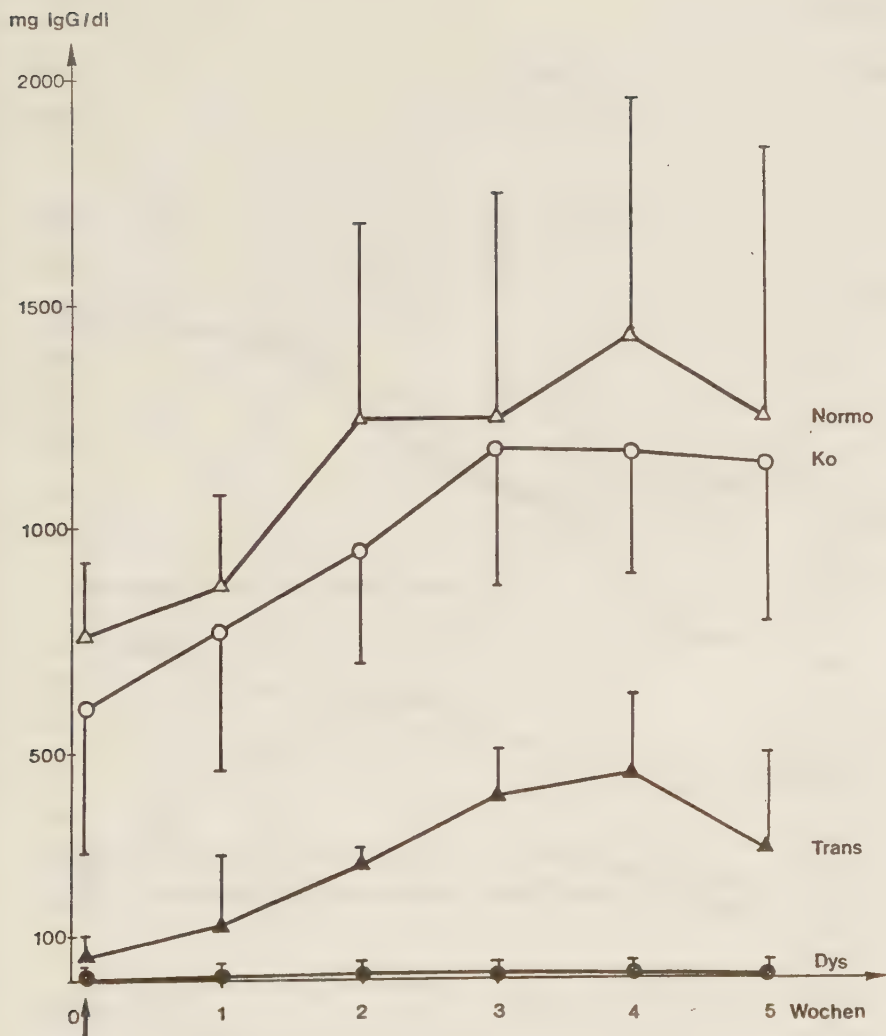


Abbildung 1:

IgG (mg/dl Serum) permanent dysgammaglobulinämischer (Dys), transitorisch dysgammaglobulinämischer (Trans), normogammaglobulinämischer (Normo) Hühner und immunologisch intakter Kontrolltiere (Ko) vor und eine bis fünf Wochen nach Sensibilisierung (↑) mit FCA.

Meßpunkte: $\bar{x}$ mit der jeweiligen Standardabweichung (s).

Einzelwerte: siehe Tab.2, 4, 6 und 8.

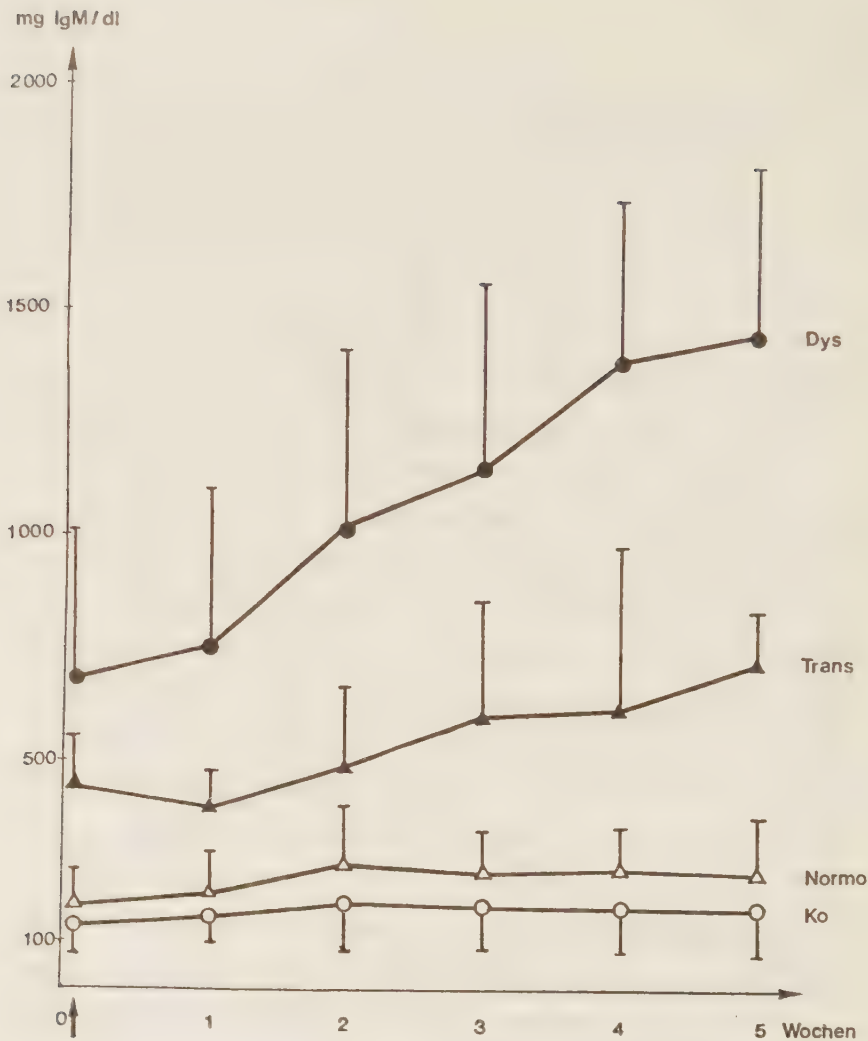


Abbildung 2:

IgM (mg/dl Serum) permanent dysgammaglobulinämischer (Dys), transitorisch dysgammaglobulinämischer (Trans), normogammaglobulinämischer (Normo) Hühner und immunologisch intakter Kontrolltiere (Ko) vor und eine bis fünf Wochen nach Sensibilisierung (↑) mit FCA.

Meßpunkte: $\bar{x}$ mit der jeweiligen Standardabweichung (s).

Einzelwerte: siehe Tab.3, 5, 7 und 9.

IgG bzw. IgM

mg/dl

● IgG
■ IgM

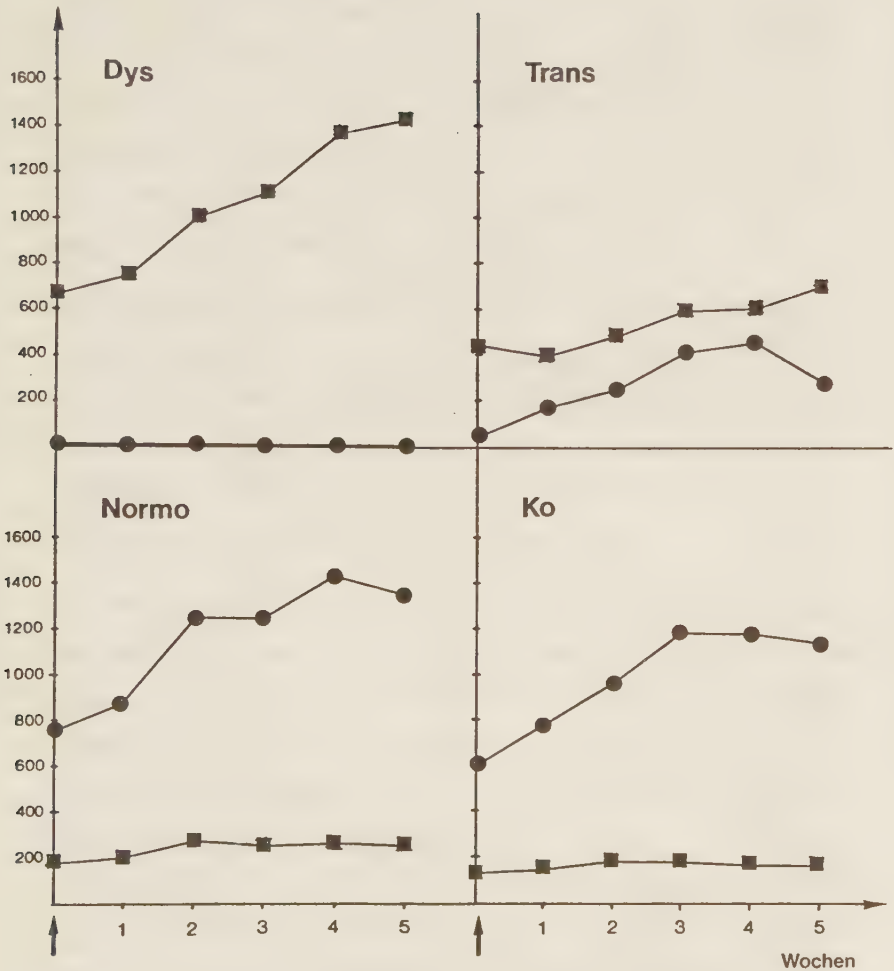


Abbildung 3:

Vergleichende Darstellung des Verlaufs der IgG- und IgM-Konzentration im Serum permanent dysgammaglobulinämischer (Dys), transitorisch dysgammaglobulinämischer (Trans), normogammaglobulinämischer (Normo) Hühner und immunologisch intakter Kontrolltiere (Ko).

Tier	permanent dys-	transitorisch dys-	normo-	Kontrolle
Nr.	9926	695	9995	522
Woche nach Sensibili- sierung	IgG	IgG	IgG	IgG
0	0,7	58	674	570
1	1,2	90	890	737
2	1,6	228	1408	688
3	3,4	340	989	1091
4	7,0	581	1242	1144
5	1,0	122	995	1021
	IgM	IgM	IgM	IgM
	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
0	807	505	203	130
1	630	335	210	115
2	830	347	194	105
3	1048	383	240	130
4	1498	358	231	110
5	1614	590	180	120

Tab. 1: Zusammenstellung der Einzelwerte eines B¹²B¹² Tieres jeder Gruppe und eines Kontrolltieres.

4. Diskussion:

4.1. Besprechung der Methoden:

Hochsensitive Bestimmungsmethoden für das Gesamt-Immunglobulin (JENSENIUS 1976) bzw. für IgG und IgM (MEYERS, QUALTIERE 1976) wurden vor kurzem beschrieben. Aus folgenden Gründen bestimmen wir aber die Ig-Gehalte auch heute noch mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusion nach MANCINI u.a. (1965).

Die Bestimmung des Gesamt-Immunglobulins durch Messung der L-Ketten-Konzentration mit Hilfe eines gefällten ^[125] J IgG-Anti-L-Kettenkomplexes, wie sie von JENSENIUS (1976) beschrieben wird, ist sinnvoll nur an Seren von Tieren anzuwenden, bei denen eine totale Unterdrückung der Synthese aller Immunglobuline zu erwarten ist.

Der Radioimmunassay von MEYERS und QUALTIERE (1976) setzt die Markierung der einzelnen Ig voraus. Obwohl wir in der vorgelegten Arbeit erstmals eine fast 100%ig reine IgM-Präparation für den IgM-Standard einsetzen konnten, war es noch nicht möglich, die für die Markierung notwendige IgM-Quantität herzustellen.

Da die einfache radiale Immundiffusion sensitiv genug ist, um auch die IgG-Konzentration zu erfassen, die bei den dysgammaglobulinämischen Tieren noch vorliegt, und die Reproduzierbarkeit der Methode gleich oder besser ist als die der oben zitierten Methoden, verwenden wir trotz des hohen Antiserumverbrauchs und des Zeitaufwands diese Methode bei den vorgelegten Untersuchungen.

4.2. Besprechung der Ergebnisse:

Die von TAM und BENEDICT (1975) beschriebene Steigerung der Serum-IgG-Konzentration durch die Verabreichung von Freund's complete Adjuvans (FCA) wird durch die vorgelegten Ergebnisse, die an Kontrolltieren erhoben worden sind, bestätigt (siehe Abb.1 und Tab.2). Wie bei TAM und BENEDICT (1975) steigen die IgG-Werte in den Wochen nach der Sensibilisierung auf ungefähr das Doppelte an, im Einzelfall auf mehr als das Sechsfache. Da bei diesem Tier (Nr. 3397, Tab.2) aber ein extrem niedriger Ausgangswert (279 mg IgG/dl) vorliegt, soll kurz auf das Problem der IgG-"Norm" beim Haushuhn eingegangen werden.

Von vornherein sind keine einheitlichen Serum-Ig-Konzentrationen zu erwarten, weil die Ig-Synthese von der Umwelt abhängig ist. Dies zeigen augenfällig die Ig-Konzentrationen keimfreier Tiere (THORBECKE u.a. 1957, GUSTAFSSON, LAURELL 1958, WOSTMAN 1961, SAQUET u.a. 1961, SELL, FAHEY 1964, SELL 1965, MERKENSCHLAGER u.a. 1967, GRUBER 1975) und vor allem die Veränderung der Ig-Konzentration nach sogenannter Konventionalisierung zuvor keimfrei gehaltenen Tiere (GUSTAFSSON, LAURELL 1959, WOSTMAN, GORDON 1960, LÖSCH u.a. 1970, WOSTMAN u.a. 1970). Trotzdem erscheint die Spannweite der Ausgangswerte bei den Kontrolltieren (279 - 1445 mg/dl Serum) außerordentlich hoch. Aber auch beim Menschen werden relativ große Spannweiten angegeben: 569 - 1919 mg/dl (STIEHM, FUDENBERG 1966) und 878 - 1500 mg/dl (ALLANSMITH 1967). Für das Haushuhn liegen systematisch erhobene Angaben von LÖSCH (1972) vor: 460 - 2100 mg IgG/dl, erhoben bei 45 erwachsenen Hühnern. Aus einer neueren Arbeit von QUALTIERE und MEYERS (1976) geht eine Spannweite von 150 - 1500 mg/dl

hervor, WARNER u. a. (1969) fanden sogar 430 - 3600 mg IgG/dl. Somit liegt die Spannweite der hier erfaßten Ausgangswerte der Kontrolltiere (siehe oben) und die der normogammaglobulinämischen Tiere (562 - 1088 mg/dl) durchaus im Bereich der anderorts festgestellten Werte. Die hohen Extremwerte z.B. WARNER u.a. 1969: 3600 mg IgG/dl oder LÖSCH 1972: 2100 mg IgG/dl beruhen möglicherweise auf Bestandsdurchseuchungen mit Marek Disease- oder Leukoseviren (siehe HIGGINS, CALNEK 1975; QUALTIERE, MEYERS 1976).

Die natürlicherweise vorliegende Steigerung der Serum-IgG-Konzentration, die im Verlauf der Ontogenese auftritt, kann die vorgelegten Daten nicht beeinflussen. Alle untersuchten Tiere waren älter als sechs Monate. Aus der Untersuchung von LÖSCH (1972) geht hervor, daß vom 200. Lebenstag an keine meßbare Steigerung der Serum-IgG-Konzentration mehr zu erwarten ist.

Im Gegensatz zur IgG-Konzentration scheinen die IgM-Spiegel der Kontrolltiere durch FCA kaum beeinflußt zu werden, wie aus Abb.2 und Tab.3 zu ersehen ist.

Hierüber liegen in der Literatur keine Daten vor, TAM und BENEDICT (1975) beschreiben ausschließlich den Anstieg der 7 S- (=IgG) Immunglobulinkonzentration. QUALTIERE und MEYERS (1976) erzielen zwar nach FCA-Gaben starke Erhöhungen der IgM-Konzentration. Dieser Effekt stellt sich aber nur dann ein, wenn die Versuchstiere als Embryonen mit Leukoseviren infiziert worden sind und der späteren FCA-Gabe Influenzaviren zugemischt worden sind. Eine Kontrollgruppe, die ausschließlich FCA erhalten hat, ist in diesem Versuch nicht mitgeführt worden.

Die normogammaglobulinämischen Tiere verhalten sich bezüglich der Ig-Konzentration wie die Kontrolltiere.

Bei den dysgammaglobulinämischen Hühnern kommt es zu einer Aufspaltung der Versuchstiere in permanent- und transitorisch dysgammaglobulinämische Tiere.

Drei von 21 untersuchten Hühnern zeigen einen deutlichen, wenn auch im subnormalen Bereich verbleibenden Anstieg der IgG-Konzentration. Die IgM-Konzentration dieser drei Tiere liegt signifikant über der Kontrollkurve und zeigt einen mäßigen, kontinuierlichen Anstieg (Abb.2, Tab.9). Aufgrund dieses Verhaltens werden solche Tiere als transitorisch bezeichnet, obwohl die IgG-Konzentration - im Gegensatz zu früheren Beobachtungen (LÖSCH u.a. 1972) - weit unter dem Normbereich verbleibt. Demnach scheint FCA bei einer kleinen Anzahl von dysgammaglobulinämischen Hühnern die IgG-Synthese zu provozieren. Alle anderen Tiere dieser Gruppe erweisen sich als permanent dysgammaglobulinämisch. FCA ist zwar in der Lage, auch bei diesen Tieren einen auf den Ausgangswert bezogenen IgG-Anstieg zu erzeugen, der aber - bezogen auf Normalwerte - mengenmäßig zu vernachlässigen ist. Vor der Sensibilisierung beträgt der Mittelwert der permanent dysgammaglobulinämischen Tiere 0,4 %, in der fünften Versuchswoche 0,5 % des Mittelwertes der Kontrolltiere.

Im Gegensatz dazu führt die durch FCA verursachte Stimulierung bei den permanent dysgammaglobulinämischen Tieren zu einem hochgradigen Serum-IgM-Anstieg. Vor der Sensibilisierung beträgt der IgM-Mittelwert der permanent dysgammaglobulinämischen Tiere das Fünffache, in der fünften Versuchswoche das Achteinhalbfache des Mittelwertes der Kontrolltiere.

Vergleicht man die bezüglich des B-Komplexes isogenen $B^{12}_B^{12}$ Tiere der normogammaglobulinämischen Gruppe (siehe Tiermaterial) mit den nicht typisierten

Kontrolltieren, so zeigt sich, daß bezüglich der IgG-Konzentration eine weitestgehende Übereinstimmung besteht. Man hätte erwarten können, daß die bezüglich des B-Locus isogenen Tiere eine hochgradige Einschränkung in der Standardabweichung der Serum-Ig-Konzentrationen aufweisen. Aus Tab.6a und 7a und insbesondere aus Tab.1, in der die Ig-Einzelwerte eines B¹²B¹² Tieres jeder Gruppe aufgeführt werden, geht hervor, daß dies in keiner Weise zutrifft.

Der Wirkungsmechanismus von FCA ist unbekannt. TAM und BENEDICT (1975) vermuten, daß es aufgrund der FCA-Injektion ursprünglich zur Bildung kleiner, nicht erkennbarer Fremdkörpergranulome kommt. Das Vorhandensein der Mycobakterien soll eine lokale Allergie vom verzögerten Typ hervorrufen. Zirkulierende "sensibilisierte" thymusabhängige (T) Lymphozyten sollen in den Injektionsbereich einwandern und beim Kontakt mit dem Antigen lösliche Faktoren freisetzen. Lokale bursaabhängige (B) Lymphozyten sollen möglicherweise durch Produkte der aktivierten T-Lymphozyten aktiviert werden, worauf eine intensive IgG-Synthese auftreten soll, die sich in der hochgradig erhöhten, "nicht spezifischen" Serum-IgG-Konzentration ausdrücken soll. Daß es sich hierbei um sogenanntes nicht spezifisches IgG handelt, schließen TAM und BENEDICT unter anderem daraus, daß sich der IgG-Spiegel durch Absorption mit Mycobakterien nicht verringert. Diese Schlußfolgerung ist aber rein spekulativ. Sicher handelt es sich zwar bei der FCA-Stimulierung insofern um einen unspezifischen Effekt, als nicht ein spezifischer B-Zell-Klon angesprochen wird. Diejenigen B-Zellen aber.

die - wie auch immer - zur IgG-Produktion angeregt werden, synthetisieren mit größter Wahrscheinlichkeit den IgG-Antikörper, zu dessen Bildung sie aufgrund ihres genetischen Codes und eines vorangegangenen Kontaktes mit dem jeweils spezifischen Antigen in der Lage sind.

Daß das Haushuhn - im Gegensatz zum Säuger - mit keiner erhöhten Ak-Synthese hinsichtlich eines gemeinsam mit FCA verabreichten Antigens antwortet (STEINBERG u.a. 1970), spricht nicht gegen diese Vorstellung. Einen IgG-Pool verschiedenster Antikörperspezifitäten als unspezifisch zu bezeichnen, halten wir zumindest für eine ungenaue Benennung. Bei den permanent dysgammaglobulinämischen Tieren sprechen, im Gegensatz zu den Kontrolltieren, offensichtlich die IgM synthetisierenden B-Zellen auf den FCA-Reiz an.

Aus den Untersuchungen von SCHEU (1978) geht hervor, daß die permanent dysgammaglobulinämischen Hühner (unabhängig vom B-Typ) eine überschießende und permanente Allergie vom verzögerten Typ - gemessen an der Tuberkulinreaktion und der Leukozytenmigrationshemmung - zeigen. Nachfolgende, noch nicht publizierte Untersuchungen ergeben, daß sich normogammaglobulinämische Hühner (unabhängig vom B-Typ) diesbezüglich wie Kontrolltiere verhalten. So liegt es nahe zu vermuten, daß die Fehlregulation der verzögerten Allergie mit der Serum-IgG-Konzentration zusammenhängt. Möglicherweise führt eine IgG-Antikörperpopulation zur Gegenregulierung der verzögerten Allergie. Wenn kein oder nicht genügend IgG vorliegt, bleibt die Reaktion vom ver-

zögerten Typ bestehen. Laufende Untersuchungen sollen zeigen, ob es sich um eine echte Abhängigkeit oder nur um eine Parallelerscheinung handelt. Interessanterweise liegen bei den transitorisch dysgammaglobulinämischen Tieren sowohl bezüglich der verzögerten Allergie als auch hinsichtlich der Ig-Konzentrationen Werte vor, die zwischen denen der Kontrolltiere und denen der permanent dysgammaglobulinämischen Tieren liegen.

Die eingangs gestellten Fragen (siehe Seite 1 und 2) können folgendermaßen beantwortet werden:

1. Bei einer kleinen Anzahl von Tieren (3 von 21) kommt es durch die Verabreichung von FCA zu einer Steigerung des IgG-Spiegels in den subnormalen Bereich (siehe Abb. 1). Diese Tiere werden als transitorisch dysgammaglobulinämische Hühner bezeichnet. Bei den übrigen Tieren dieser Gruppe, die als permanent dysgammaglobulinämisch bezeichnet werden, ist gleichfalls eine Erhöhung des IgG-Spiegels zu beobachten. Zum Zeitpunkt der höchsten Konzentration (3 Wochen nach der Sensibilisierung) liegt aber weniger als ein Hundertstel des entsprechenden Kontrollwertes vor.
 2. Der IgM-Spiegel steigt in diesem Zusammenhang sowohl bei den transitorisch dysgammaglobulinämischen als auch bei den permanent dysgammaglobulinämischen Tieren an, wobei in der letztgenannten Gruppe der Anstieg signifikant steiler verläuft.
- Sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den normogammaglobulinämischen Hühnern kommt es zu einem hochgradigen Anstieg der Serum-IgG-Konzentration, während sich die IgM-Spiegel nur wenig verändern.

3. Es kann ausgeschlossen werden, daß FCA bei dysgammaglobulinämischen Tieren zwangsläufig zum Anstieg der IgG-Konzentration in den Normalbereich führt (Abb.1). Inwieweit aus der bei drei Tieren beobachteten Steigerung der IgG-Spiegel in den subnormalen Bereich (Abb. 1) eine Gesetzmäßigkeit herausgelesen werden kann, muß durch weitere Untersuchungen geklärt werden.
4. Es besteht eine eindeutige Korrelation zwischen dem Verlauf der Ig-Spiegel und dem von SCHEU (1978) an denselben Tieren beobachteten Verlauf des Grades der Tuberkulinreaktion.

5. Zusammenfassung:

Die IgG- und IgM-Konzentration im Serum von B-Antigen typisierten Hühner (21 dysgammaglobulinämische und 11 normogammaglobulinämische) und 16 nicht B-Antigen typisierten Kontrolltieren sind vor und eine bis fünf Wochen nach der Sensibilisierung mit Freund's complete Adjuvans (FCA) mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusion bestimmt worden. Die Serum-IgG-Konzentration der Kontroll- und normogammaglobulinämischen Tiere steigt im Versuchszeitraum hochgradig an; die Serum-IgM-Konzentration bleibt nahezu unbeeinflusst. Bei den permanent dysgammaglobulinämischen Tieren liegen entgegengesetzte Verhältnisse vor. Während der IgG-Spiegel durch FCA-Applikation nahezu unbeeinflusst erscheint, steigt der IgM-Spiegel hochgradig an.

3 von 21 dysgammaglobulinämischen Tieren stellen sich als transitorisch dysgammaglobulinämisch dar. Sie weisen sowohl bei den IgG- als auch bei den IgM-Konzentrationen Kurvenverläufe auf, die zwischen denen der permanent dysgammaglobulinämischen Tiere und denen der normogammaglobulinämischen und Kontrolltiere liegen.

Eine Korrelation zwischen dem von SCHEU (1978) untersuchten Verlauf der verzögerten Allergie und dem hier untersuchten Verlauf der Ig-Konzentrationen ist festgestellt worden.

6. Summary:

Concentrations of IgG and IgM in the serum of B antigen-typed chickens (21 dysgammaglobulinemic and 11 normogammaglobulinemic) and of 16 control animals, not B antigen-typed, have been measured before and one to five weeks after sensitization with Complete Freund's adjuvans by the method of simple radial immune diffusion.

The serum IgG concentration of the control and normogammaglobulinemic animals increased drastically during the experiment; the serum IgM concentration is hardly influenced. The permanent dysgammaglobulinemic animals show an opposite effect. The IgG level has been found to be almost unchanged after application of FCA whereas the IgM level drastically increased.

3 of 21 dysgammaglobulinemic chickens are transitory dysgammaglobulinemic with IgG and IgM levels between those of permanent dysgammaglobulinemic and those of normogammaglobulinemic and control animals. 'I

There seems to exist a correlation between the course of delayed type allergy, investigated by SCHEU (1978), and the course of IgG concentration, investigated in this presentation.

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Nr.						
520	1200	1464	1342	1336	1293	1300
522	570	737	688	1091	1144	1021
3359	747	997	n.d.	805	901	1125
3369	444	485	865	1264	1488	n.d.
3370	n.d.	484	624	783	716	835
3371	543	1059	909	1519	1498	1688
3374	462	650	n.d.	1078	n.d.	n.d.
3375	512	516	n.d.	954	1192	1118
3395	467	n.d.	718	n.d.	1028	753
3397	279	n.d.	847	n.d.	n.d.	1854
3398	474	568	801	959	n.d.	1011
3399	203	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4492	1445	n.d.	1279	1797	1647	n.d.
5500	593	n.d.	1290	n.d.	1096	n.d.
5501	500	613	996	n.d.	977	818
5502	643	951	1125	1421	n.d.	n.d.
n 16	15	11	12	11	11	10
$\bar{x}$	605.5	774.9	957	1182.5	1180	1152.3
s	322.6	309.5	248.6	316.5	281.6	367
V(%)	53.3	39.9	26	26.8	23.9	31.8

Tab.2 : IgG(mg/dl Serum) nicht typisierter Kontrolltiere
vor und 1-5 Wochen nach Sensibilisierung mit FCA.

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Nr.						
520	162	150	n. d.	156	132	144
522	130	115	105	130	110	120
3359	106	112	n. d.	72	86	106
3369	290	225	224	235	386	360
3370	100	n. d.	80	90	100	104
3371	210	252	n. d.	260	280	320
3374	200	257	n. d.	215	n. d.	n. d.
3375	93	105	n. d.	96	102	95
3395	85	90	n. d.	103	123	157
3397	111	140	350	360	224	228
3398	80	n. d.	80	n. d.	n. d.	70
3399	70	90	98	105	240	160
4492	115	128	n. d.	100	102	n. d.
5500	130	141	165	n. d.	120	n. d.
5501	172	245	244	283	242	207
5502	101	127	324	309	157	145
n 16	16	14	10	14	14	13
$\bar{x}$	134.7	155.5	185.6	179.6	171.7	170.5
s	58.7	61.5	104.9	95.3	88.9	87.8
V(%)	43.6	39.5	56.5	53.1	51.8	51.5

Tab.3 : IgM (mg/dl Serum) nicht typisierter Kontrolltiere
vor und 1-5 Wochen nach Sensibilisierung mit FCA.

Woche nach Sensibilisierung	0	1	2	3	4	5
Nr.						
8878	2	4	1	11	14	3
6677	2	1	22	9	10	5
7707	0.6	0.8	23	20	20	9
8832	3	7	14	23	11	8
8837	0.3	n.d.	0.6	0.8	0.9	n.d.
9924	0.3	0.6	0.3	0.5	0.8	0.5
9925	4	1	15	8	7	2
9926	0.7	1.2	1.6	3.4	7	1
9959	0.4	0.7	0.5	0.8	1.2	0.4
9964	0.3	0.4	0.6	0.5	0.9	0.6
8824	5	7	4	16	12	4
8881	0.3	0.5	0.5	0.3	0.8	0.3
8888	4	n.d.	n.d.	11	17	n.d.
8895	n.d.	37	27	33	n.d.	24
9917	12	18	33	51	13	27
9938	0.4	0.4	0.6	0.5	0.5	0.3
9940	2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	4
9990	3	3	7	7	10	7
n 18	17	15	16	17	16	16
$\bar{x}$	2.4	5.5	9.4	11.5	7.9	6
s	2.9	9.9	11.2	13.8	6.5	8.1
V(%)	120.8	180	119.1	120	82.3	135

Tab.4 : IgG (mg/dl Serum) permanent dysgammaglobulinämischer
Tiere vor und 1-5 Wochen nach Sensibilisierung mit FCA.

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Nr.						
8878	680	834	900	1602	1805	1700
6677	867	866	1017	1390	1520	1271
7707	298	219	499	318	621	884
8832	n. d.	442	667	788	752	913
8837	302	370	575	630	1030	n. d.
9924	639	567	772	1119	1672	1483
9925	774	951	1382	1542	1765	1585
9926	807	630	830	1048	1498	1614
9959	1050	1349	1485	1573	1335	1778
9964	1305	1112	748	1487	1275	1676
8824	432	640	1367	1520	1728	2218
8881	924	1010	1240	1106	1766	1685
8888	930	1408	1104	1368	1419	1634
8895	380	467	852	756	1280	1149
9917	430	736	1187	1151	1298	1280
9938	1148	n. d.	1900	n. d.	1702	1630
9940	268	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	1005
9990	320	390	450	560	940	850
n 18	17	16	17	16	17	17
$\bar{x}$	679.6	749.3	998.4	1122.4	1376.8	1432.6
s	329.1	350.5	391.3	407.4	365.7	378.4
V(%)	48.4	46	39	36.3	26.6	26.4

Tab. 5 : IgM (mg/dl Serum) permanent dysgammaglobulinämischer
Tiere vor und 1-5 Wochen nach Sensibilisierung mit FCA.

Woche nach Sensibilisierung	0	1	2	3	4	5
Nr.						
868 *	752	751	1052	1158	965	1220
886 *	786	550	1170	1310	1655	912
6676	1088	911	1688	1719	1543	1530
9966 *	n. d.	n. d.	407	384	1004	815
9976 *	723	954	1241	1289	1605	1572
9980 *	562	n. d.	n. d.	1103	1040	n. d.
9995 *	674	890	1408	989	1242	995
8871	n. d.	1055	947	1536	n. d.	2412
8872	n. d.	1179	1516	656	n. d.	1667
8873	n. d.	n. d.	1845	2247	2667	n. d.
8874	n. d.	731	n. d.	1367	1187	1058
n 11	6	8	9	11	9	9
$\bar{x}$	764.2	877.6	1252.7	1250.7	1434.2	1353.4
s	176.7	198	431.5	501.6	532.5	502
V(%)	23.1	22.6	34.4	40.1	37.1	37.1

Tab.6 : IgG (mg/dl Serum) normogammaglobulinämischer Tiere
vor und 1-5 Wochen nach Sensibilisierung mit FCA_W.

n 6	5	4	5	6	6	5
$\bar{x}$	699.4	786.2	1055.6	1038.8	1251.8	1102.8
s	87.1	178.8	384.8	342.3	308.5	302
V(%)	12.5	22.7	36.5	33	24.6	27.4

Tab.6a: Auswertung der B¹²B¹²-Tiere.

* Tiere vom Genotyp B¹²B¹² in Tab.6 .

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Nr.						
868*	399	304	353	264	201	215
886*	100	89	n.d.	129	162	169
6676	171	86	179	203	225	179
9966*	n.d.	n.d.	269	306	433	546
9976*	150	180	170	210	162	158
9980*	207	383	276	253	264	313
9995*	203	210	194	240	231	180
8871	102	96	89	113	n.d.	198
8872	146	225	378	218	n.d.	130
8873	189	133	533	383	305	312
8874	124	289	n.d.	434	385	391
n 11	10	10	9	11	9	11
$\bar{x}$	179.1	199.5	271.2	250.3	263.1	253.7
s	86.3	102.2	134.4	96.6	95	125.9
V(%)	48.2	51.2	49.6	38.6	36.1	49.6

Tab.7 : IgM (mg/dl Serum) normogammaglobulinämischer Tiere
vor und 1-5 Wochen nach Sensibilisierung mit FCA..

n 6	5	5	5	6	6	6
$\bar{x}$	211.8	233.1	252.4	233.7	242.2	263.5
s	113.4	113.8	72.7	60.1	101.6	149.4
V(%)	53.5	48.8	28.8	25.7	41.9	56.7

Tab.7a: Auswertung der B¹²B¹²-Tiere.

* Tiere vom Genotyp B¹²B¹² in Tab.6 .

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Nr.						
695	58	90	228	340	581	122
8866	18.5	n.d.	281	480	n.d.	437
9957	84	259	n.d.	n.d.	341	n.d.
n	3	2	2	2	2	2
$\bar{x}$	53.5	174.5	254.5	410	461	279.5
s	33	119.5	37.4	99	169.7	222.7
v(%)	61.7	68.5	14.8	24.2	36.8	79.7

Tab. 8 : IgG (mg/dl Serum) transitorisch dysgammaglobulinämischer
Tiere vor und 1-5 Wochen nach Sensibilisierung mit FCA.

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Nr.						
695	505	335	347	383	358	590
8866	324	393	451	544	n. d.	744
9957	518	486	678	871	874	812
n	3	3	3	3	2	3
$\bar{x}$	449	404.7	492	599.3	616	715.7
s	108.5	76.2	169.2	248.7	365	113.8
V(%)	24.2	18.8	34.4	41.5	59.3	15.9

Tab. 9: IgM (mg/dl Serum) transitorisch dysgammaglobulinämischer
Tiere vor und 1-5 Wochen nach Sensibilisierung mit FCA.

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Signifikanz	s.	s.	s.	s.	s.	s.

Tab.10: Vergleich der IgM-Konzentrationen permanent dysgammaglobulinämischer Tiere und nicht typisierter Kontrolltiere mit Hilfe des Student-t-Testes (siehe Tab.5 und 3).

n.s.: nicht signifikant

s. : signifikant

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Signifikanz	s.	s.	s.	s.	s.	s.

Tab.11: Vergleich der IgG-Konzentrationen permanent dysgammaglobulinämischer Tiere und nicht typisierter Kontrolltiere mit Hilfe des t-Testes (siehe Tab.4 und 2).

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	s.	n.s.

Tab.12: Vergleich der IgM-Konzentrationen B-typisierter normogammaglobulinämischer Tiere und nicht typisierter Kontrolltiere mit Hilfe des t-Testes (siehe Tab.7 und 3).

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.13: Vergleich der IgG-Konzentrationen B-typisierter normogammaglobulinämischer Tiere und nicht typisierter Kontrolltiere mit Hilfe des t-Testes (siehe Tab.6 und 2).

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.14: Vergleich der IgM-Konzentrationen normogamma-
globulinämischer B¹² B¹² Tiere und nicht typi-
sierter Kontrolltiere mit Hilfe des t-Testes.

Woche nach Sensibili- sierung	0	1	2	3	4	5
Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab.15: Vergleich der IgG-Konzentrationen normogamma-
globulinämischer B¹² B¹² Tiere und nicht typi-
sierter Kontrolltiere mit Hilfe des t-Testes.

8. Literaturverzeichnis:

ALLANSMITH, M., McCLELLAN, B., BUTTERWORTH, M.:

Evidence for the independence of human immunglobulin class levels.

Immunology 13, 483 (1967)

BOHNER, H.J.,

Biologische Halbwertszeit und Umsatz von Immunglobulin-G normaler und dysgammaglobulinämischer Haushühner
Dissertation, München (1977)

BRÜGGEMANN, J., MERKENSCHLAGER, M., KIRCHNER, B., LÖSCH, U.

Eine erbliche Hypo- bzw. Dysgammaglobulinämie beim Haushuhn.

Naturwissenschaften 54, 97 (1967)

BRÜGGEMANN, J., FRIEDRICH, B., LÖSCH, U.:

Vergleichende Bestimmungen der Immunglobulinspiegel genuin dysgammaglobulinämischer und "hormonell bursektomierter" Hühner.

Z. Tierphysiol. 24, 317 (1969)

BRÜGGEMANN, J., FRIEDRICH, B., LÖSCH, U., SCHMID, D.O.:

Zur Antikörperproduktion dysgammaglobulinämischer Hühner I. Isohämagglutinine.

Z. Immun.-Forsch. 141, 280 (1971)

FIEDLER, H., HALA, K.:

Aufbau einer B-Komplex identischen Linie genuin immundefizienter Hühner.

In Vorbereitung

FIEDLER, H., LÖSCH, U., HERLYN, D., HOFFMANN-FEZER, G.:

Die Auswirkungen neonataler Cyclophosphamidverabreichung (Cy), chirurgischer Bursektomie (BX) und kombinierter Behandlung (Cy+BX) auf die immunologische Leistungsfähigkeit von Küken in verschiedenen Altersstufen.

Zbl. Vet.Med. 24, 609 (1977)

GRUBER, F.:

Studien zur Bestimmung der Immunglobulinspiegel am Beispiel normaler gnotobiotischer und konventionellisierte Küken.

Dissertation, München (1968)

GRUBER, F.:

Immunologie der Versuchstiere: ein Beitrag zur Charakterisierung immunologischer Modelle.

Paul Parey Verlag, München - Hamburg (1975)

GUSTAFSSON, B., LAURELL, C.B.:

Gammaglobulins in germ free rats.

J. Exp.Med. 108, 251 (1958)

GUSTAFSSON, B., LAURELL, C.B.:

Gammaglobulin production in germ free rats after bacterial contamination.

J.Exp.Med. 110, 675 (1959)

HERLYN, D.M., BOHNER, H.J., LÖSCH, U.:

IgG Turnover in Dysgammaglobulinemic Chickens.

Hoppe Seyler's Z. Physiol.Chem. 358, 1169 (1977)

HIGGINS, D.A., CALEK, B.W.:

Fowl Immunoglobulins: Quantitation and Antibody Activity During Marek's Disease in Genetically Resistant and Susceptible Birds.
Infection and Immunity 11, 33 (1975)

HOFFMANN-FEZER, G., LÖSCH, U., HOFFMANN, R., SCHMAHL, W.:

Verminderung oberflächengebundener Immunglobuline auf Lymphozyten genuin dysgammaglobulinämischer Küken.
Z. Immun.-Forsch. 147, 61 (1974)

JENSENIUS, J.C.:

Evidence against T-cell immunoglobulin from radio-immunoassay on serum and cells from bursectomized chickens.
Immunology 30, 145 (1976)

LÖSCH, U.:

Zur Charakterisierung einer erblichen Dysgammaglobulinämie.
Habilitationsschrift, München (1972)

LÖSCH, U., FRIEDRICH, B., RIEDEL, G.:

Immunglobulingehalte keimfreier Küken während der Konventionalisierung.
Ztr. Versuchstierkunde 12, 58 (1970)

LÖSCH, U., HARTMANN, W., RIEDEL, G.:

Zur Antikörperproduktion dysgammaglobulinämischer Hühner.
II. Präzipitierende Antikörper (Anti - HSA).
Z. Immun.-Forsch. 143, 16 (1972)

LÖSCH, U., HOFFMANN-FEZER, G.:

Vergleichende histologische und immunologische Untersuchungen an immunologisch defekten Hühnern.

II. Genuin dysgammaglobulinämische Hühner

Zbl. Vet.Med. 20, 596 (1973)

MANCINI, G., CARBONARA, A.O., HEREMANS, J.F.:

Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.

Immunochemistry 2, 235. (1965)

MERKENSCHLAGER, M., LÖSCH, U., KIRCHNER, B., RIEDEL, G., GRUBER, F.:

Immunglobulingehalte im Serum junger gnotobiotischer Mastküken.

Z. Tierphysiol. 22, 337 (1967)

MEYERS, P., QUALTIERE, L.F.:

The efficacy of chemical bursectomy in chickens with congenital leukosisvirus infection.

Immunology 31, 527 (1976)

OBERDORFER, A., LÖSCH, U.:

Das sedimentationsanalytische Serumeiweißbild dysgammaglobulinämischer Hühner (*Gallus domesticus*).

Hoppe Seyler's Z. Physiol.Chem. 351, 1007 (1970)

QUALTIERE, L.F., MEYERS, P.:

Hypergammaglobulinemia in chickens congenitally infected with an avian leukosis virus.

J. Immunol. 117, 1127 (1976)

SACHS, L.:

Statistische Methoden.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1976)

SAQUET, E., VARGES, R., CHARLIER, H.:

Etudes sur l'hypoglobulinémie des animaux sans germs.

Ann. Inst. Pasteur 101, 703 (1961)

SCHEIDEGGER, J.J.:

Une micro-méthode de immune-électrophorèse.

Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol. 7, 103 (1955)

SCHEU, M.:

Zur weiteren Charakterisierung einer Dysgammaglobulinämie
beim Huhn und einer möglichen T-Zellregulation durch
B-Zellen am Vorgang der Allergie vom verzögerten Typ.
Dissertation, München (1978)

SCHEU, M., FIEDLER, H., LÖSCH, U.:

Dysregulation of DTH in genuin immunodeficient chickens.
9th Workshop on Leucocyte Cultures, Mainz, 1978, 60 Co

SCHRÖCK, H.D.:

Studien zum genetischen Hintergrund der erblich dys-
gammaglobulinämischen B¹²B¹²-Hühnerlinie.
Dissertation, München (1978) in Vorbereitung

SELL, S.:

Antibodies in germfree mice and guinea pigs.
J. Immunol. 95, 300 (1965)

SELL, S., FAHEY, J.L.:

Relationship between gammaglobulin metabolism and
low serum gamma globulin in germfree mice.

J. Immunol. 93, 81 (1964)

STEINBERG, S.V., MUNRO, J.A., FLEMING, W.A., FRENCH, V.I.,
STARK, J.M., WHITE, R.G.:

The Influence of Adjuvants on the Immunological Response.
Immunology 18, 635 (1970)

STIEHM, E.R., FUDENBERG, H.H.:

Serum levels of immunoglobulins in health and disease:
a survey.

Pediatrics 37, 715 (1966)

STIEHM, E.R., FUDENBERG, H.H.:

Clinical and immunological features of dysgamma-
globulinemia. Type I.

Ann. J. Med. 40, 805 (1966)

TAM, L.Q., BENEDICT, A.A.:

Elevated 7 S Immunoglobulin and Acute Phase Proteins
in Adjuvant-Injected Chickens.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 150, 340 (1975)

THORBECKE, G.J., GORDON, H.A., WOSTMAN, B.S.,

WAGNER, M., REYNIERS, J.A.:

Lymphoid tissue and serum gamma globulin in young
germfree chicken.

J. Infect. Dis. 101, 237 (1957)

WARNER, N.L., UHR, J.W., THORBECKE, G.J., OVARY, Z.:

Immunoglobulins, antibodies and the bursa of
Fabricius: induction of agammaglobulinemia and the
loss of all antibody-forming capacity by hormonal
bursectomy.

J. Immunol. 103, 1317 (1969)

WOSTMAN, B.S.:

Recent studies on the serum proteins of germfree animals.

Ann. New York Acad. Sci. 94, 272 (1961)

WOSTMAN, B.S., GORDON, H.A.:

Electrophoretic studies on the serum protein patterns
of the germfree rat and its changes upon exposure
to a conventional bacterial flora.

J. Immunol. 84, 27 (1960)

WOSTMAN, B.S., PLEASANTS, J.R., BEALMEAR, P., KINCADE, P.W.:

Serum proteins and lymphoid tissues in germfree
mice, fed a chemically defined, water soluble
low molecular weight diet.

J. Immunol. 19, 443 (1970)

Herrn Dr. U. Lösch möchte ich hiermit meinen besonderen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas und für seine hilfsbereite Unterstützung und äußerst instruktive Anleitung bei dieser Arbeit.

Zugleich danke ich auch Herrn Prof. Dr. M. Merkschlager und Herrn Prof Dr. H. Zucker für den zur Verfügung gestellten Arbeitsplatz. Frau Dr. H. Fiedler und Frau A. Daser sei für die hilfreiche Einarbeitung und vorbildliche Betreuung gedankt.

Auch dem restlichen Labor Lösch danke ich für die Hilfe bei der Arbeit.

Lebenslauf

8. 5. 1946 Geboren in Günzburg als Kind von
Hermann und Gertrud Starker.
- 1952 - 1956 Volksschule in Röfingen
- 1956 - 1962 Humanistisches Gymnasium Günzburg
- 1962 - 1963 Humanistisches Progymnasium Oettingen
- 1963 - 1966 Humanistisches Gymnasium Windsbach
Abschluß: Abitur
- 1966 - 1968 Grundwehrdienst in Füssen
- 1968 - 1973 Studium der Tiermedizin in München
Abschluß: Staatsexamen
- 1974 Tierärztliche Tätigkeit und Bildungs-
reisen
- 1975 - 1976 Wissenschaftliche Hilfskraft beim
Sonderforschungsbereich 147, C1
(Experimentelle Beeinflussung der
Bursa Fabricii)
- seit 1976 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am
Lehrstuhl für Hygiene und Technologie
der Lebensmittel tierischen Ursprungs,
Universität München
Aufgabengebiet: Spurenanalysen
- 1976 verehelicht mit Rita Starker
- 1977 - 1978 Arbeit an der vorliegenden
Dissertation.

